

## Query/Command : PRT MAXL LEGAL

---

1 / 1 FAMPAT - ©QUESTEL-ORBIT - image

FAN - 20042761284466

PN -  JP1050818 A 19890227 [JP01050818]

STG: Doc. Laid open to publ. Inspec.

AP : 1987JP-0205216 19870820

TI - PROSTAGLANDIN F2ALPHA-INHIBITOR

PA - TSUMURA & CO

PA0 - (A) TSUMURA & CO

IN - KUBOTA KIYOSHI; OGAWA YOSHIMITSU; HOSAKA KUNIO; CHIN MASAO

PR - 1987JP-0205216 19870820

IC - A61K-031/34 C07D-307/88

AB - (JP01050818)

PURPOSE: To obtain titled inhibitor active to relax the smooth muscle of uterine and effective for the remedy of abdominal pain caused by abortion, premature labor and dysfunction, by using a phthalide derivative which is a component of SENKYU (rhizome or Cnidium officinale) as an active component.

CONSTITUTION: The objective agent contains a compound of formula I (R (sub 1) is OH or methoxy), e.g. 4-methoxy-3-propylphthalide as an active component. The compound of formula I is administered at a rate of preferably 30-400mg daily in several divided doses. The compound can be produced by converting a compound of formula II into a compound of formula III with an aldehyde in the presence of a base, treating the obtained compound with an acid and, as necessary, further demethylating the product.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

UP - 2000-08


Search statement 2

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

---

1 / 1 DWPI - ©Thomson Derwent

**AN** - 1989-103886 [14]  
**XA** - C1989-045833  
**TI** - Prostaglandin=F 2-alpha inhibitors, are 3-N-butyl phthalide derivs. - prepd. from 4,4,-di:methyl 2-phenyl 2-oxazoline(s) and aldehyde  
**DC** - B02  
**PA** - (TSUR ) TSUMURA JUNTENDO KK  
**NP** - 1  
**NC** - 1  
**PN** -  JP01050818 A 19890227 DW1989-14 10p \*  
AP: 1987JP-0205216 19870820  
**PR** - 1987JP-0205216 19870820  
**IC** - A61K-031/34 C07D-307/88  
**AB** - JP01050818 A  
Prostaglandin F2alpha inhibitors which contain phthalide derivs. of formula (I), where R1 = OH or methoxy.  
Cpds. (I) are produced by treating cpd. of formula (II) with aldehyde in the presence of base to give a cpd. of formula (III) treating the cpd. (III) with acid or, if necessary, subjecting resultant substance to demethylation to give cpd. of formula (I).  
USE/ADVANTAGE - Phthalide deriv. is contained in Chidii Rhizome and has prostaglandin F2alpha inhibiting action. Prostaglandin F2alpha inhibitors release uterus unstriated muscle and are effective as remedy for abdomen ache accompanied with abortus, premature birth or incompetence. (0/0)  
**MC** - CPI: B06-A02 B12-D01 B12-E02 B12-E09 B12-F01 B12-G01  
**UP** - 1989-14

Search statement 2

1989-04-11 11:11:11

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-50818

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/34

// C 07 D 307/88

識別記号

AEL

ACV

庁内整理番号

7375-4C

⑭ 公開 昭和64年(1989)2月27日

7252-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

⑮ 発明の名称 プロスタグランジンF<sub>2α</sub>阻害剤

⑯ 特 願 昭62-205216

⑰ 出 願 昭62(1987)8月20日

⑱ 発 明 者 久 保 田 深 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂津村研究所内

⑲ 発 明 者 小 川 義 光 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂津村研究所内

⑳ 発 明 者 穂 坂 邦 男 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂津村研究所内

㉑ 発 明 者 陳 政 雄 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂津村研究所内

㉒ 出 願 人 株式会社津村順天堂 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

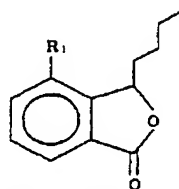
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>阻害剤

2. 特 許 請 求 の 範 囲

一般式 I



(式中、R<sub>1</sub>は水酸基またはメトキシ基を示す。)

で表されるフタリド誘導体を有効成分とするプロスタグランジンF<sub>2α</sub>阻害剤。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

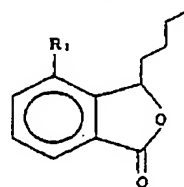
セリ科の植物である生薬の川芎(Chidii Rhizoma)は、中枢抑制作用、筋弛緩作用、抗血栓作用等が知られており、漢方薬である温経湯、温病飲、葛根湯加川芎辛夷等に配剤されている生薬である。

一方、プロスタグランジンF<sub>2α</sub>は子宮収縮を増

強し、自然陣痛発生、増強に関与していることが知られており、流産、早産の病態においてプロスタグランジンを中心とする子宮収縮発生機序の異常の可能性が考えられる。

本発明者等は、川芎に含まれる成分の一つであるフタリドに着目し、鋭意研究を重ねた結果、一般式 I で表される化合物がプロスタグランジンF<sub>2α</sub>阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、一般式 I

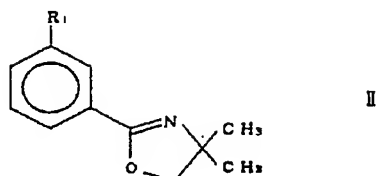


(式中、R<sub>1</sub>は水酸基またはメトキシ基を示す。)で表されるフタリド誘導体を有効成分とするプロスタグランジンF<sub>2α</sub>阻害剤(以下、本発明の薬剤という)であり、子宮平滑筋を弛緩させ、流産、早産、機能障害に伴う腹部痛等の治療に有効であ

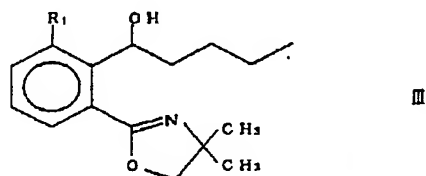
る。

一般式 I で表される化合物(以下、式 I の化合物と称する)は、例えば次のようにして得ることができる。

式 II



(式中、R<sub>1</sub>は前述と同様の意義を示す。)   
で表される化合物(以下、式 II の化合物と称する)に、塩基の存在下アルデヒドを作用させて式 III



(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述と同様の意義を示す。)

れ、反応温度としては、0～30℃程度が適当である。常法で十分反応し得るが、アルゴン置換を行うことなどにより、無水条件下で反応させることが好ましい。反応後は抽出、乾燥、溶媒留去等の通常用いられる一般的な精製手法により、アミド体を得る。

さらに、このアミド体に塩化チオニルを反応させることにより環化させる。反応温度は、室温程度が適当である。反応後は抽出、乾燥、溶媒留去等の通常用いられる一般的な精製手法により式 II の化合物を得ることができる。

以下に、式 II の化合物の製造例を示す。

#### 製造例 1

m-アニス酸 31.0g に氷冷下で塩化チオニル 72.7g を加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物から過剰の塩化チオニルを減圧留去した後、減圧蒸留し、無色油状物質の m-アニシルクロリド 32.0g を得た(収率 92%)。

次に、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 33.3g をアルゴン置換した後、無水塩化メチレ

ンで表される化合物(以下、式 III の化合物と称する)を得、これに酸を作用させるか、または必要に応じ更に脱メチル化することにより式 I の化合物を得ることができる。

原料となる式 II の化合物は、目的物質に応じて市販の m-アニス酸等のカルボキシル基を塩化アシル基とした後、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールと反応させてアミド体とし、これを更に環化させることにより得ることができる。

カルボキシル基を塩化アシル基にするには、m-アニス酸等、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン、オキサリルクロリド等を氷冷下で加え反応させる。反応温度は、室温から 60℃程度が適当である。反応後は常圧または減圧しての溶媒留去、蒸留等の通常用いられる一般的な精製手法により精製することができる。

次いで、この化合物を有機溶媒中、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを加えて反応させ、アミド体とする。有機溶媒の具体例としては、塩化メチレン、ベンゼン、クロロホルム等が挙げら

る。100ml を加えて溶解させ、この溶液に攪拌氷冷下、m-アニシルクロリド 31.8g の無水塩化メチレン溶液 100ml を滴下し、さらに室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物に水 100ml を加えた後、クロロホルムで抽出(400ml × 2)、クロロホルム層を 1N 塩酸 50ml で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色結晶性固体の N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミド 39.6g を得た。

さらに、この N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミドを塩化チオニル 66.7g に溶解させ、室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物にジエチルエーテル 100ml を加え、結晶化させ、白色結晶の 2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンの塩酸塩を遠心分離した。この 2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンの塩酸塩を水 50ml に溶解させた後、2.0% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルム抽出(400ml × 2)、炭酸カリウムおよび硫酸ナトリウム

で乾燥、溶媒を減圧留去して無色油状物質を得た。これを蒸留して、無色油状物質の2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン32.2gを得た(収率84%)。

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}=1611\text{cm}^{-1}$ :

1653

プロトン核磁気共鳴スペクトル

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):

1.39(6H, s), 3.82(3H, s),

4.09(2H, s),

6.88-7.71(4H, m)

マススペクトル:

M/Z(%) 205(48, M<sup>+</sup>),

190(100), 175(30),

162(39), 134(72),

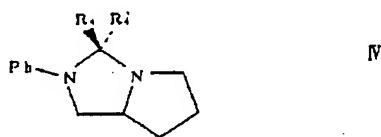
119(8), 103(14),


92(12), 77(16)


次に、上述のようにして得られた式IIの化合物を有機溶媒中、塩基の存在下、アルデヒドを反応

結晶等の通常用いられる一般的な精製手法を組み合わせるにより式Iの化合物を得る。

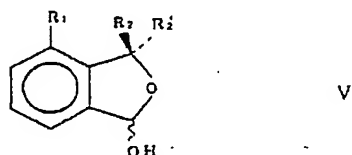
また、式Iの化合物は、式IV



( $R_1$ が  のとき  $R_2$  は水素原子を示し、

$R_1$ が水素原子のとき  $R_2$ は  を示し、 $R_3$ は水酸基またはメトキシ基を示す。)

で表される化合物(以下、式IVの化合物と称する)に塩基の存在下、n-ブチルアルデヒドを作用させ、さらに酸を作用させて、式V



させて式IIIの化合物を得る。使用する有機溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられ、塩基の具体例としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられ、アルデヒドの具体例としては、n-ブチルアルデヒド、n-バレルアルデヒド等が挙げられる。反応温度としては-45℃から室温程度が適当であるが、特に低温の場合には、キレート剤としてテトラメチルエチレンジアミンを加えることが好ましい。反応後は、通常用いられる一般的な精製手法により式IIIの化合物を得る。

次いで、式IIIの化合物に酸を作用させて加水分解し、式Iの化合物とする。酸の具体例としては、塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸が挙げられ、使用する溶媒としては、水またはアルコール類またはその混合溶媒が適当である。反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点まで加熱して反応させるのが好ましい。反応後は抽出、乾燥、溶媒留去および再

( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は上記と同様の意義を示す)で表される化合物(以下、式Vの化合物と称する)を得、これを酸化することによっても得ることができる。

原料となる式IVの化合物は、m-アニスアルデヒド等に非水溶性の有機溶媒中、(S)-(+)-2-(アニリノメチル)ピロリジンまたは(R)-(-)-2-(アニリノメチル)ピロリジンを反応させることによって得ることができる。使用する有機溶媒の具体例としては、脱水反応であるので、水が混在すると原料にもどってしまうため非水溶性の塩化メチレン、ベンゼン、クロロホルム等が挙げられる。反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱するのが好ましい。

反応終了後は、抽出、乾燥、溶媒除去、再結晶等の通常用いられる一般的な精製手法により式IVの化合物を得る。

以下に、式Ⅳの化合物の製造の具体例を示す。

#### 製造例 2

m-アニスアルデヒド 2.0 g、(S)-(+)-(アニリノメチル)ピロリジン 2.5 g および無水ベンゼン 20 ml を混合してアルゴン置換した後、連続的脱水を伴いながら 3 時間加熱還流した。この反応液の溶媒を減圧除去し、エーテルから再結晶して、無色針状晶の(-)-3-(3-メトキシフェニル)-2-フェニル-1,5,6,7-テトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール 3.95 g を得た(収率 91%)。

比旋光度:  $[\alpha]_D - 9.81^\circ (c = 0.7, \text{CHCl}_3)$

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ :

3032, 2964, 2940, 2880,  
2820, 1602, 1504, 1482,  
1454, 1368, 1356, 1312,  
1278, 1232, 1186, 1136,  
1108, 1042, 994, 942,  
888, 778, 752, 688

77(15)

上記のようにして得た式Ⅳの化合物を有機溶媒中、塩基の存在下、n-バレアルデヒドを作用させる。使用する有機溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられ、塩基の具体例としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられる。さらに、これに酸を作用させて式Ⅴの化合物とする。酸の具体例としては希塩酸、希硝酸、希硫酸等の鉱酸が挙げられ、反応温度は、-100℃～室温程度が適当である。反応終了後は、フラツシユカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式Ⅴの化合物を得ることができる。カラムクロマトグラフィーの担体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、n-ヘキサン、クロロホルムまたはベンゼン等の有機溶媒を単独で、あるいはそれら 2 種以

プロトン核磁気共鳴スペクトル

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):

1.70 - 2.20 (4 H, m),  
2.78 (1 H, dd,  $J = 18.9 \text{ Hz}$ ),  
3.21 (1 H, dd,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ ),  
3.33 (1 H, m),  
3.72 (1 H, dd,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ ),  
3.76 (3 H, s), 3.89 (1 H, m),  
5.28 (1 H, s),  
6.45 (2 H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ),  
6.65 (1 H, dd,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ ),  
6.78 (1 H, dd,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ),  
6.88 (1 H, d,  $J = 2 \text{ Hz}$ ),  
6.91 (1 H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ),  
7.12 (1 H, d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
7.18 (dd,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ )

マススペクトル:

M/2(%) 294 (37, M<sup>+</sup>),  
225 (9), 189 (100),  
160 (11), 134 (17)

上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることによつて式Ⅴの化合物を得る。

次に、この式Ⅴの化合物を酸化する。使用する酸化剤の具体例としては、酸化銀、ビリジウムクロクロメート等が挙げられ、使用する溶媒の具体例としては水、メタノール、エタノール、塩化メチレン等が挙げられる。反応温度としては室温程度が好ましい。反応終了後は、フラツシユカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式Ⅰの化合物を得ることができる。カラムクロマトグラフィーの担体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、n-ヘキサン、クロロホルムまたはベンゼン等の有機溶媒を単独で、あるいはそれら 2 種以上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることによつて式Ⅰの化合物を得る。

また、上記のいずれかによつて得た式Ⅰの化合物を必要に応じて更に脱メチル化するが、脱メチ



ル化の方法としては、水または有機溶媒中、酸を反応させることにより4位を脱メチル化する。酸の具体例としては、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三臭化アルミニウム、三塩化アルミニウム、三フッ化アルミニウム等のルイス酸または、ヨウ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。使用する有機溶媒の具体例としては、無水塩化メチレン、無水クロロホルム、エタノール等が挙げられる。反応温度としては0℃から室温程度が適当である。反応後は通常用いられる精製手法により式1の化合物を得る。

以下に、式1の化合物の製造の具体例を示す。

#### 具体例1

製造例1で得た2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン8.92gをアルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン50mlを加えて室温で撹拌し溶解させた後、-45℃に冷却し、撹拌下1.6M n-ブチルリチウム27.2mlを加え2時間撹拌した。この溶液に-45℃で、n-

バレルアルデヒド9.1mlの無水テトラヒドロフラン(20ml)溶液を加え、-45℃で1時間撹拌した後、室温で終夜撹拌した。この反応液に水50mlを加えて反応を終了させた後、ジエチルエーテルで抽出(200ml×2)、エーテル層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して黄色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230-400メツシユ;径6.5cm、長さ20cm;約300g;溶出溶媒、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)に付し、80mlずつ分取して7~21番目のフラクションを合併し、無色粘稠性油状物質の2-[3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシベンチル)-フェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン8.88gを得た(収率70%)。

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3436, 2956, 2932, 2868,  
1694, 1608, 1490, 1466,  
1358, 1314, 1264, 1168,  
1096, 1044, 974, 794,

162(30), 135(7),  
83(8)

次に、2-[3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシベンチル)-フェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン1.0gに6N塩酸50mlを加え、撹拌しながら油浴上(120-130℃)で8時間加熱還流した。さらに反応液を室温で終夜撹拌し、析出した結晶性不溶物を遠取り淡茶色粉状晶0.63gを得た。これを石油エーテルから再結晶し、白色微針状晶の4-メトキシ-3-ブチルフタリド0.59gを得た(収率78%)。

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

2948, 2925, 2868, 1760,  
1610, 1492, 1468, 1438,  
1322, 1278, 1168, 1114,  
1096, 1042, 1008, 970,  
916, 808, 756, 654

プロトン核磁気共鳴スペクトル

( $\delta$  ppm in Acetone- $d_6$ ):

0.88(3H, t, J = 6.8 Hz),

736, 654

プロトン核磁気共鳴スペクトル

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):

0.90(3H, t, J = 7.0 Hz),  
1.34(3H, s), 1.37(3H, s),  
1.15-1.55(4H, m),  
1.55-1.80(1H, m),  
1.95(1H, br,  $\text{D}_2\text{O}$  添加で消失),  
2.05-2.30(1H, m),  
3.41(2H, s), 3.87(3H, s),  
5.53(1H, dd, J = 7.3, 3.0 Hz),  
6.92(1H, dd, J = 2.0, 7.0 Hz),  
7.31(1H, d, J = 7.0 Hz),  
7.35(1H, dd, J = 7.0, 7.0 Hz)

マススペクトル:

M/Z(%) 291( $\text{M}^+$ , 2),  
276(2), 260(100),  
234(35), 220(5),  
204(13), 103(12),  
175(25), 163(34),

1.10 - 1.45 (4 H, m),  
 1.57 - 1.83 (1 H, m),  
 2.10 - 2.37 (1 H, m),  
 3.97 (3 H, s),  
 5.53 (1 H, dd, J = 3.1, 7.6 Hz),  
 7.32 (1 H, d, J = 7.8 Hz),  
 7.37 (1 H, d, J = 7.8 Hz),  
 7.56 (1 H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 220 (M<sup>+</sup>, 11),  
 163 (100), 135 (21),  
 120 (1), 107 (1),  
 105 (1), 92 (1),  
 77 (8)

#### 具体例 2

具体例 1 で得た 4-メトキシ-3-ブチルフタリド 0.39 g をアルゴン置換し、無水塩化メチレン 5 ml を加え攪拌して溶解させた後、氷冷攪拌下、0.8 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 4.6 ml

7.31 (1 H, dd, J = 1.0, 7.5 Hz),  
 7.42 (1 H, dd, J = 7.5, 7.8 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 206 (M<sup>+</sup>, 12),  
 188 (6), 149 (100),  
 121 (18), 93 (6),  
 65 (6)

#### 具体例 3

製造例 2 で得た (-)-3-(3-メトキシフェニル)-2-フェニル-1,5,6,7-テトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール 1.0 g をアルゴン置換し、無水エーテル 10 ml を加えて溶解させた後、室温で攪拌下 1.6 M n-ブチルリチウム 2.13 ml を滴下し 4 時間攪拌した。この溶液を -100℃ に冷却した後、n-バレアルデヒド 0.54 ml の無水エーテル (2 ml) 溶液を滴下し、さらに -100℃ で 2.5 時間攪拌した。この反応液に -100℃ で飽和塩化アンモニウム溶液を加え、エーテルで抽出 (10 ml × 2)、エーテル層

を加え室温で 3 時間攪拌した。この反応液を氷水 30 ml にあけ、クロロホルムで抽出 (100 ml × 2)、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、白色固体を得た。これをベンゼンから再結晶して白色粉状品の 4-ヒドロキシ-3-ブチルフタリド 0.32 g を得た (収率 87%)。

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3224, 2952, 2925, 2868,  
 1720, 1614, 1500, 1470,  
 1304, 1290, 1166, 1130,  
 1094, 946, 906, 764, 746

プロトン核磁気共鳴スペクトル

( $\delta$  ppm in Acetone-d<sub>6</sub>):

0.89 (3 H, t, J = 7.3 Hz),  
 1.20 - 1.50 (4 H, m),  
 1.65 - 1.90 (1 H, m),  
 2.15 - 2.40 (1 H, m),  
 5.57 (1 H, dd, J = 2.9, 7.6 Hz),  
 7.18 (1 H, dd, J = 1.0, 7.8 Hz),

に 0℃ で 2% 塩酸 3.4 ml を加えて 1 時間攪拌した。次いで、この反応液をエーテルで抽出 (100 ml × 2)、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230-400 メツシユ, 約 160 g; 径 4.5 cm, 長さ 20 cm; 酢酸エチル:ベンゼン = 1:5:0.2 kg/cm<sup>3</sup>) に付し、50 ml ずつ分取して 10 番目から 14 番目のフラクションを合併し、無色油状物質の (-)-3-ブチル-1-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-オキサインゲン 250 mg を得た (収率 33%)。比旋光度:  $[\alpha]_D - 35.5^\circ$  (c = 0.7, CHCl<sub>3</sub>)  
 赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3416, 2952, 2925, 2864,  
 1604, 1486, 1462, 1440,  
 1314, 1266, 1032, 1004,  
 936, 772

プロトン核磁気共鳴スペクトル

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.88, 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz),

1.10 - 1.55 (4 H, m),  
 1.55 - 1.80 (1 H, m),  
 1.90 - 2.15 (1 H, m),  
 3.52, 3.58 (1 H, d,  $J = 8.3, 7.6$  Hz, D<sub>2</sub>O 添加で消失),  
 3.82, 3.83 (3 H, s),  
 5.22, 5.49  
 (1 H, dd,  $J = 2.9, 7.8$  Hz, m),  
 6.36, 6.46

(1 H, d,  $J = 7.6$  Hz, m),  
 6.82 (1 H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
 7.00 (1 H, d,  $J = 7.3$  Hz),  
 7.30 (1 H, dd,  $J = 7.3, 7.8$  Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 222 (44, M<sup>+</sup>),  
 205 (10), 204 (10),  
 175 (26), 166 (100),  
 161 (34), 135 (54),  
 121 (35), 107 (24),  
 91 (27), 79 (72).

比旋光度:  $[\alpha]_D - 44.8^\circ$  ( $c = 2.5$ , CHCl<sub>3</sub>)

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>:

2948, 2920, 2856, 1770,  
 1612, 1492, 1466, 1436,  
 1320, 1274, 1168, 1114,  
 1092, 1040, 1006, 966,  
 914, 810, 754, 652

プロトン核磁気共鳴スペクトル

( $\delta$  ppm in Acetone-d<sub>6</sub>):

0.88 (3 H, t,  $J = 6.8$  Hz),  
 1.10 - 1.45 (4 H, m),  
 1.57 - 1.83 (1 H, m),  
 2.10 - 2.37 (1 H, m),  
 3.97 (3 H, s),  
 5.53 (1 H, dd,  $J = 3.1, 7.6$  Hz),  
 7.32 (1 H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
 7.38 (1 H, d,  $J = 7.8$  Hz),  
 7.56 (1 H, dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 220 (14, M<sup>+</sup>).

77 (68), 65 (20),  
 43 (37)

次に、硝酸塩 490 mg を水 1.3 ml に溶解させた後、水酸化ナトリウム 230 mg の水 2 ml - メタノール 0.5 ml 溶液を室温に加え、さらに (-)-3-ブチル-1-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-オキサインゲン 137 mg のメタノール (2.8 ml) 溶液を加えて室温で1時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、さらに少量のメタノールおよび水で洗った後、濾液の溶媒を減圧除去し、次いで水冷下 2 N 硫酸 3 ml を加え、エーテルで抽出 (50 ml × 2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230-400 メツシユ, 約 100 g; 径 3.5 cm, 長さ 20 cm; クロロホルム; 0.2 mg/cm<sup>2</sup>) に付し、30 ml ずつ分取して5番目から10番目のフラクションを合併し、(-)-4-メトキシ-3-ブチルフタリド 103 mg を得た (収率 76%)。

163 (100), 135 (20),  
 120 (2), 107 (2),  
 92 (3), 77 (6)

次に、(-)-4-メトキシ-3-ブチルフタリド 75 mg をアルゴン置換し、水冷下、5% ニタンチオール の無水塩化メチレン溶液 1.24 ml および無水塩化アルミニウム 100 mg を加えた後、水冷下 30 分間攪拌し、次いで室温で3時間攪拌した。この反応液を減圧除去した後、2 N 塩酸を加え、塩化メチレンで抽出 (50 ml × 2)、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して白色固体を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 230-400 メツシユ; 径 3.5 cm, 長さ 10 cm; 約 50 g; 溶出溶媒, 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2) に付し、30 ml ずつ分取し、8~12 番目のフラクションを合併し、水-メタノールから再結晶して無色鱗状晶の (-)-4-ヒドロキシ-3-ブチルフタリド 49 mg を得た (収率 70%)。  
 旋光度:  $[\alpha]_D - 88.7^\circ$  ( $c = 0.38$ , P)  
 赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>:

\*\*\*

3 2 2 4, 2 9 5 2, 2 9 2 5, 2 8 6 8,  
 1 7 2 0, 1 6 1 2, 1 5 0 0, 1 4 7 0,  
 1 3 0 4, 1 2 9 0, 1 1 6 6, 1 1 3 0,  
 1 0 9 4, 9 4 6, 9 0 6, 7 6 4, 7 4 6  
 プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.89 (3 H, t, J = 7.3 Hz),  
 1.20 - 1.50 (4 H, m),  
 1.65 - 1.90 (1 H, m),  
 2.15 - 2.40 (1 H, m),  
 5.57 (1 H, dd, J = 2.9, 7.6 Hz),  
 7.18 (1 H, dd, J = 1.0, 7.8 Hz),  
 7.31 (1 H, dd, J = 1.0, 7.6 Hz),  
 7.42 (1 H, dd, J = 7.6, 7.8 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 206 (M<sup>+</sup>, 12),  
 188 (6), 149 (100),  
 121 (18), 93 (6),  
 65 (6)

$$\text{阻害率} = \frac{A - B}{A} \times 100 (\%)$$

A: 実施例で得た化合物を含まない場合の  
収縮度

B: 実施例で得た化合物を添加した場合の  
収縮度

その結果を第1表に示す。

第1表

被検物質	阻害率(%)
具体例1で得た化合物	35.3
具体例2で得た化合物	35.0
具体例3で得た化合物	23.8

第1表の結果より、具体例1～3で得た化合物に、プロスタグランジンF<sub>2α</sub>阻害作用が確認された。

次に、本発明の薬剤の有効成分である式Iの化

式Iの化合物はプロスタグランジンF<sub>2α</sub>阻害作用を有し、医薬品として有用である。このことについて実験例を挙げて説明する。

## 実験例

ウイスター系雌性ラットの卵巣を摘出し、その約3週間後に子宮角を摘出した。各子宮角をマグナス管につるし、気泡を通じ25℃に保ったロツク・リンガー液に浸して、プロスタグランジンF<sub>2α</sub>の添加による収縮をペンレコーダーで記録した。具体例1～3で得た化合物は最終濃度が5×10<sup>-8</sup>g/mlとなるようにエタノールに溶解し、プロスタグランジンF<sub>2α</sub>を添加する3～5分前に添加した。その収縮の結果より具体例1～3で得た化合物のプロスタグランジンF<sub>2α</sub>阻害率を次式により算出した。

化合物の急性毒性試験をddY系雄性マウスを用いて行ったところ、1g/kgの経口投与および100mg/kgの腹腔内投与で死亡例はなかった。

次に、式Iの化合物の投与量および製剤化について説明する。

式Iの化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で式Iの化合物の重量として30～400mgを、1日数回に分けての服用が適当と思われる。

本発明において錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニツト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造され

る。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示す如くである。

〔結合剤〕

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

〔崩壊剤〕

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

〔界面活性剤〕

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシテン、シヨ

糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラツカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えても良い。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

次に実施例を示して本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれにより何等制限されるものではない。

糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80。

〔滑沢剤〕

タルク、ロウ類、水素添加植物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

〔流動性促進剤〕

経質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、本発明の薬剤は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で式Ⅰの化合物の重量として1日5～45回までの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ

実施例 1

① コーンスターチ	23.5g
② 結晶セルロース	15g
③ カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④ 経質無水ケイ酸	0.5g
⑤ ステアリン酸マグネシウム	1g
⑥ 具体例 1 で得た化合物	5g
計	50g

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、具体例 1 で得た化合物20mgが含有されており、成人1日2～20錠を数回にわけて服用する。

## 実施例 2

① 結晶セルロース	39.5g
② ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③ カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④ 具体例 2 で得た化合物	5g
計	50g

上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠 200 錠の錠剤を得た。

この錠剤一錠には、具体例 2 で得た化合物 20 錠が含まれており、成人 1 日 2 ～ 20 錠を数回にわけて服用する。

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、ねっ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤 1g には、具体例 1 で得た化合物 20 錠が含まれており、成人 1 日 2 ～ 20g を数回にわけて服用する。

## 実施例 5

① コーンスターチ	44.5g
② 軽質無水ケイ酸	0.5g
③ 具体例 2 で得た化合物	5g
計	50g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200 錠を 2 号カプセルに充填した。

このカプセル剤 1 カプセルには、具体例 2 で得た化合物 20 錠が含まれており、成人 1 日 2 ～ 20 カプセルを数回にわけて服用する。

## 実施例 3

① コーンスターチ	43g
② ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③ カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④ 軽質無水ケイ酸	0.5g
⑤ 具体例 3 で得た化合物	1g
計	50g

上記の処方に従って①～⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破砕機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤 1g には、具体例 3 で得た化合物 20 錠が含まれており、成人 1 日 2 ～ 20g を数回にわけて服用する。

## 実施例 4

① 結晶セルロース	29g
② 10% ヒドロキシプロピル セルロースエタノール溶液	20g
③ 具体例 1 で得た化合物	1g
計	50g

## 実施例 6

① 注射用蒸留水	適量
② ブドウ糖	200mg
③ 具体例 3 で得た化合物	20mg
全量	5ml

注射用蒸留水に②および③を溶解させた後、5 ml のアンプルに注入し、121℃で15分間加圧滅菌を行って注射剤を得た。

特許出願人 株式会社 津村順天堂

代 表 者 津 村 昭



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**